



Rauhallista joulua ja onnellista uutta vuotta 2009

God jul och gott nytt år 2009

Season's greetings and best wishes for the new year 2009

| | | |
|------------------------------|----|--|
| Pääkirjoitus | 3 | Lääkealalla sulateltavaa <i>Hannes Wahlroos</i> |
| | 4 | D – etelän hormoni ja pohjoisen vitamiini <i>Ilari Paakkari</i> |
| | 10 | "Kipulaastarit" opioidien annostelussa <i>Eija Kalso</i> |
| | 12 | Depottabletin murskaaminen voi johtaa henkeäuhkaavaan yliannostukseen <i>Tiina Karonen</i> |
| | 13 | Lääkehaittoja ei käsitelty riittävästi lääke-esittelyissä <i>Kristiina Pellas Erkki Palva Taina Mäntyranta Veli-Pekka Rautava</i> |
| | 17 | Ruoan vaikutus lääkeaineiden farmakokinetiikkaan <i>Jari Lilja</i> |
| Uutta lääkkeitä | 20 | Ambrisentaani <i>Pirkko Paakkari</i> |
| Haittavaikutuksista | 22 | Toistuva anafylaksia hengitystieinfektion yhteydessä <i>Heli Halava Kaija Lammintausta</i> |
| | 23 | Isotretioniinin käyttöön liittyvä raskaudenehkäisyohjelma ja luotettava ehkäisyn tarve <i>Marja-Leena Nurminen</i> |
| Kasvirohdosvalmisteet | 24 | Kasvirohdosvalmisteiden turvallisuus <i>Olavi Pelkonen Anneli Törrönen</i> |
| | 27 | Rohdokset haittavaikutusrekisterissä <i>Marja Forsell Leena Sommarberg</i> |
| | 28 | Joulun makuja rohdoksista <i>Sari Koski</i> |
| Biologiset lääkkeet | 31 | Kohti yksillöllisempää lääkehoitoa <i>Pia Marttila Pekka Kurki</i> |
| Ex tempore | 33 | Onko tämä lääkeaine tai lääkevalmiste? |
| | 34 | <i>Sunset clause</i> -artiklan ensimmäiset vaikutukset |
| | 34 | Läaketilasto 2007 ilmestynyt |
| Eläinlääkkeistä | 35 | Miksi kaikkia eläirokotteita ei saa käyttöön Suomessa? <i>Tita-Maria Muhonen Liisa Kaartinen</i> |

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 37 Mycket att smälta i läkemedelsbranschen
Hannes Wahlroos
- 38 Läkemedelsbiverkningar tas inte upp tillräckligt vid
läkemedelspresentationer
Kristiina Pellas | Erkki Palva | Taina Mäntyranta | Veli-Pekka Rautava
- 39 Vitamin D – söderns hormon och nordens vitamin
Ilari Paakkari
- Om biverkningar** 40 Krossandet av depotpreparat kan medföra överdos
Tiina Karonen
- 41 Upprepad anafylaxi i samband med luftvägsinfektioner
Heli Halava | Kaija Lammintausta
- 42 Preventivprogrammet i anknytning till isotretinoin-
användning och om behovet av tillförlitlig prevention
Marja-Leena Nurminen
- Läkemedel för djur** 43 Varför får inte alla veterinärmedicinska vacciner användas
i Finland?
Tita-Maria Muhonen | Liisa Kaartinen

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor
<http://www.nam.fi/publikationer/tabu>

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 45 The need for digestibility in the pharmaceutical field
Hannes Wahlroos
- 46 Inadequate discussion of adverse events in drug
presentations in Finland
Kristiina Pellas | Erkki Palva | Taina Mäntyranta | Veli-Pekka Rautava
- 47 Vitamin D – Southern hormone and Northern vitamin
Ilari Paakkari
- ADR News** 47 Crushing of depot tablets may cause overdoses
Tiina Karonen
- 48 Recurrent anaphylaxis associated with respiratory
infection
Heli Halava | Kaija Lammintausta

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/publications/tabu>

Hannes Wahlroos
Överdirektör, professor
Läkemedelsverket

Mycket att smälta i läkemedelsbranschen

Så här i jultider brukar man tala om måttfullhet vad gäller mat och dryck. Annars kan man föräta sig på alla delikatesser och godsaker och drabbas av matsmältningsbesvär. Även i fråga om reformerna i läkemedelsbranschen borde man eftersträva måttfullhet. Annars kan läkemedelsbranschen inte svälja alla förändringar.

Många viktiga reformprojekt inom läkemedelsbranschen har överskuggats av den gångna höstens organisationsdiskussioner. Reformerna bör genomföras målmedvetet men det behövs också behärskning och omdöme. Man måste hålla kontroll över helheterna och anpassa dem till varandra. Men det finns risker med att göra allting på en gång.

Det är inte länge kvar tills de elektroniska läkemedelsrecepten, de så kallade e-recepten, ska tas i bruk år 2011, efter flera års försening. Myndigheterna och de olika aktörerna i branschen förbereder sig på att tillämpa det nya systemet i praktiken. Patienten, läkaren och apoteket försätts i en ny situation då patientens läkemedelshistoria och läkemedelsterapi som helhet blir tillgänglig för patienten själv och för läkaren. Verksamhetsformerna i kedjan från läkemedelsordination till expediering förändras, metoderna för att förhindra överlappande och oförenliga läkemedelsterapier förbättras, möjligheterna att undersöka läkemedelsanvändningen utvecklas och antalet receptförfalskningar minskar. Nu måste vi se till att vi inte på upploppet snubblar över detaljer och att de fördelar som eftersträvas med e-recepten verkligen nås. I fråga verksamhetsformerna borde vi gå in i en genuint ny era.

Reformen av systemet med referenspris har präglats av frågan om läkemedelspatent. Reformens övriga följder har inte diskuterats i någon större utsträckning, exempelvis patientens ökade informationsbehov på läkarmottagningen och apoteket. Patienten borde redan då läkemedlet skrivs ut för honom eller henne få veta på vilka grunder man kommer att beräkna FPA:s ersättning på apoteket. Det innebär utmaningar för såväl läkarna som apo-

tekens farmaceutiska personal. Reformen är också förknippad med ekonomiska utmaningar, särskilt för läkemedelsföretagen, läkemedelsgrossisterna och apoteken. Konkurrensen hårdnar i läkemedelsbranschen. Effektivitetskrav ställs på verksamheten, men samtidigt förutsätts de olika aktörerna uppvisa högtstående professionalism och sköta sina förpliktelser. Se där en julnöt att bita i.

Under hösten har aktörerna inom läkemedelsbranschen och branschen för medicintekniska produkter fått ge utlåtanden om två viktiga lagutkast från social- och hälsovårdsministeriet, vilka båda har beretts av Läkemedelsverket. Ändringarna i läkemedelslagen skulle utöver att trygga läkemedelsförsörjningen på glesbygden innebära att apoteken inrättar webbtjänster, att den maskinella dosdispenseringen effektiviseras och att läkemedelsmarknadsföringen begränsas snävare än hittills samtidigt som öppenheten ökar. I vår kommer vi att få se i vilken takt förslagen fortskrider, men på kommande är de i alla fall. Försenas reformerna leder det till att problemen i läkemedelsbranschen anhopas.

Vad gäller de medicintekniska produkterna handlar Läkemedelsverkets förslag inte bara om att förbättra patientsäkerheten utan också om att förnya hela den nuvarande lagstiftningen. Företagen i branschen, de professionella användarna, hälsovårdens verksamhetsenheter och den övervakande myndigheten måste alla på sitt håll acceptera sina skyldigheter och sitt ansvar. Den EU-koppling som övervakningen av medicintekniska produkter har gemensam med läkemedelsövervakningen stärker ytterligare synergien i kontaktytan dem emellan.

Även EU har sina egna godbitar. De väntade direktivförslagen om läkemedelsssäkerhetsverksamheten, läkemedelsinformationen och bekämpningen av läkemedelsförfalskningar erbjuder något att smälta ännu nästa jul.

Å Läkemedelsverkets vägnar har jag glädjen att önska alla läsare en fridfull jul – trots den snabba reformtaket i branschen.

Kristiina Pellás
Överprovvisor

Erkki Palva
Professor
Läkemedelsverket

Taina Mäntyranta
Direktör

Veli-Pekka Rautava
Sakkunnigläkare
Utvecklingscentralen för läkemedelsbehandling Rohto

Sammanfattning

Läkemedelsbiverkningar tas inte upp tillräckligt vid läkemedelspresentationer

Läkemedelsverket utarbetade år 2007 en rekommendation om kvalitetskriterier för läkemedelspresentationer, i syfte att utvärdera sakinnehållet i marknadsföringen av läkemedel (1). Till sammans med Utvecklingscentralen för läkemedelsbehandling Rohto har Läkemedelsverket under våren 2008 utrett hur rekommendationen har tillämpats i praktiken. Resultaten bygger på 17 hälsocentralläkars bedömningar av sakinnehållet i och kvaliteten på läkemedelspresentationer som har hållits på deras arbetsplatser. I undersökningen bedömdes sakinnehållet i 83 läkemedelspresentationer. Undersökningen gav information om hur väl de uppgifter som ges vid presentationerna motsvarar uppgifterna i produktresumén och läkarnas behov av information.

Ur läkemedelsföretagets perspektiv utgör läkemedelspresentationerna en viktig del av marknadsföringen av receptbelagda läkemedel till hälsovårdspersonal med rätt att förskriva och expediera läkemedlen. En läkemedelsrepresentant håller i genomsnitt cirka 3–5 läkemedelspresentationer per dag. Läkare deltar månatligen i genomsnitt i 2–3 läkemedelspresentationer ensamma med en läkemedelsrepresentant och i 4–5 presentationer i grupp (3). Ur läkarnas synvinkel ger presentationerna i bästa fall aktuell information av hög kvalitet om läkemedlet och om läkemedelsterapin som helhet (1, 2).

Läkemedelspresentationernas antal kommer att minska i framtiden (4). Antalet produktspecialister och läkemedelsrepresentanter har sjunkit med 17 % under de senaste tre åren (3).

Bakgrund

Målet med den föreliggande undersökningen är att samla information om hur ändamålsenliga de uppgifter som ges muntligt vid läkemedelspresentationer är med avseende på kvalitetskraven för läkemedelspresentationer.

Slutsatser

Undersökningsresultaten visar att något över hälften (60 %) av de läkemedelspresentationer som hålls på hälsocentralerna väl följer rekommendationen om kvalitetskriterier för läkemedelspresentationer i fråga om produktresumén, prisuppgifter och annat skriftligt material. Resultaten stärker uppfattningen att merparten av de läkemedelspresentationer som hålls under arbetstid är ändamålsenliga, men att representanten vid de kortare presentationerna (40 % av presentationerna är kortare än 10 minuter) inte strävar efter att ge så kompletta uppgifter som möjligt om preparatet. I stället lämnar representanten skriftligt bakgrundsmaterial hos läkaren och nämner de kliniska undersökningarna samt presenterar läkemedlets pris, dock utan några prisjämförelser.

Hänvisningar till de kliniska

studierna är vanliga, de förekommer i hela 94 % av presentationerna. De indikationer för preparaten som nämns under presentationerna motsvarar nästan alltid uppgifterna i produktresumén. Enligt Rohtos experter har indikationerna för preparatet klart överdrivits i fyra och möjligen i tolv av de 83 utvärderade läkemedelspresentationerna.

Under läkemedelspresentationerna borde läkemedelsrepresentanten berätta mera om en säker användning av läkemedlet. I de presentationer som utvärderades beskrevs biverkningar bara 19 gånger. Läkemedlets interaktioner eller kontraindikationer togs bara upp under 10 läkemedelspresentationer medan andra faktorer som berör en säker användning av preparatet nämndes under 32 presentationer. Under hela 42 presentationer diskuterades dessa frågor inte alls. I de tryckta broschyrerna nämns de väsentliga uppgifterna om säker användning av läkemedlet, men inte alltid tydligt och läsbart.

Resultaten från undersökningen liknar resultaten från andra undersökningar som granskar sakinnehållet i läkemedelspresentationer i Finland och utomlands (6–14). I många undersökningar har det konstaterats att man vid läkemedelspresentationer huvudsakligen tar upp positiva aspekter och fördelar jämfört med andra läkemedel och terapialternativ. Uppgifter som berör en säker användning av läkemedlet, biverkningar och interaktioner

Vitamin D – söderns hormon och nordens vitamin

behandlas alltför lite under presentationerna (6–10, 13).

Materialet kan ses som en tillförlitlig utvärdering av kvaliteten på de läkemedelspresentationer som hölls under våren 2008.

Utifrån denna undersökning kan läkemedelspresentationernas kvalitet och sakinnehåll förbättras genom att läkemedelsrepresentanterna erbjuder mera information om preparatets betydelse som helhet, jämfört med andra terapiformer, och genom att utöka informationen om preparatets biverkningar och interaktioner samt andra faktorer som berör en säker användning av preparatet. Presentationerna borde svara på läkarnas informationsbehov exempelvis genom att erbjuda mera information om epidemiologiska uppgifter om preparatet, om Gängse vårdrekommendationerna samt om läkemedelspreparatens kostnadseffektivitet. Marknadsföringen av läkemedel måste även i framtiden bibehålla sin etiska trovärdighet. Allmänt taget motsvarar de uppgifter som gavs under 94 % av läkemedelspresentationerna i Finland innehållet i produktresumén för läkemedlet som presenterades, men trots detta togs en hel del viktig information inte upp. I 42 av de läkemedelspresentationer som ingår i denna undersökning behandlades frågor som berör läkemedelspreparatets säkerhet inte i tillräcklig utsträckning.

Litteratur se sida 16

Ett av de viktiga framstegen inom medicin i början av 19-hundra talet bestod av behandling av rakit och osteomalaci med vitamin D. Ungefär ett halvt sekel senare blev det uppenbart att vitamin D egentligen var ett endogent hormon som i Norden dock behövdes i dieten under vintermånaderna. Den aktiverade vitamin D, kalcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}$) är ett hormon, som produceras av njuren. Dess previtamin, kolekalciferol, syntetiseras i huden genom den fofolytiska aktiviteten av UVB strålning.

I dag, 200 år efter den första dokumenterade användningen av fiskleverolja och 100 år efter upptäckten av dess aktiva substans, har effekterna av vitamin D visat sig mycket mångfaldigare än bara att upprätthålla benhomeostasen.

Kalcitriol påverkar genom sin nukleära receptor expression av hundratals gener relaterade till sin egen metabolism, immunrespons och celltillväxt. Ytterligare, snabba effekter av vitamin D som stimulering av kalciumtransport förmedlas sannolikt av en cellmembran receptor för vitamin D.

De icke-skeletala hälsoeffekterna av vitamin D relaterar sig till förebygging av hypertension, cancer och autoimmunsjukdomar. Eftersom bevisen för detta är närmast epidemiologiska, behövs mera långvariga, randomiserade studier för att definiera den optimala plasmahalten av kalcidiol. För att uppnå de förmånliga hälsoeffekterna behövs troligen högre plasmnivåer än vilka är nödvändiga att förebygginga bensjukdomen.

I dag vet vi att vid en kalcidiolhalt under 10 nmol/l minskar produktionen av det aktiva vitaminet kalcitriol. För att förebygginga rakit krävs cirka 20 nmol/l. En plasmahalt på mera än 40 nmol/l anses som "normal" även om folk som lever i södern tycks uppvisa koncentrationer av 100–200 nmol/l. Enligt djurexperiment och humana fall är vitamin D:s toxicitet (t.ex. kalcifikation av mjukvävnader) relaterad till fortsatta plasmakoncentrationer som överstiger 300–500 nmol/l.

En optimal nivå på kalcidiol av 80–100 nmol/l understöds av följande faktorer:

- * denna koncentration överskrider inte i naturliga förhållanden,
- * absorption av kalcium är optimal men ingen hyperkalcemi resulterar,
- * suppression av parathormon är maximal,
- * hydroxylering av D_3 i levern är inte saturerad d.v.s, ingen ackumulering av D_3 till fett eller muskel förekommer,
- * kliniska fynd visar en förmånlig effekt mot frakturer.

Experter i USA och Kanada har nyligen rekommenderat en daglig tillsats av 1 000–2 000 IU av vitamin D i stället för den traditionella 400 IU, som vanligen finns i en skedfull av fiskleverolja. På grund av modulerande faktorer (utsättning till solstrålning, diet och ålder) kommer endast tiden att visa vad effekten kommer att bli inom en population.

*Ilari Paakkari, MKD, professor
Biomedicinska institutionen,
farmakologi
Helsingfors universitet*

Tiina Karonen
Överläkare
Läkemedelsverket

Krossandet av depotpreparat kan medföra överdos

Hösten 2008 anmäldes en skadeverkan till Läkemedelsverket som berodde på ett oxikodon -depotpreparat:

Den cirka 60 åriga kvinnliga patienten med metastaserad lungcancer vårdades med oxikodon -depottabletter. En morgon hade patienten svårigheter att svälja och man krossade tabletterna; under loppet av samma morgon utvecklade patienten andnöd. Som smärtmedicinering fick hon även oxikodon orallösning och på eftermiddagen fentanylplåster. Två timmar efter detta omkom patienten.

Oxikodon är en ren opioidagonist och den mest betydande risken vid användning är andningsförlamning. Oxikodon depottabletter frigör det verk samma ämnet långsammare än de långtidsverkande oxikodonpreparaten. I *OxyContin* bipacksedeln står det följande (**4.4 varningar och försiktighet**):

Tabletterna skall sväljas hela. Får ej delas, tuggas eller krossas. Delade, krossade eller tuggade

tabletter leder till snabb frisättning av oxikodon, vilket kan förorsaka resorption av livshotande mängd.

Även i andra oxikodon depotpreparat finns motsvarande varningstext. Fentanyl är ett annat opioidanalgetikum och till dess användning har man också förknippat risken för andningsförlamning. (Se även skrivelsen om sk. smärtplåster i detta TABU nummer på finska s. 10–11).

I depottabletter eller -kapslar har man förlängt engångsdosens verkningstid genom att reglera frigörelsen av läkemedlet. Flera olika sätt att reglera frigörelsen finns till förfogande men i de flesta fall är förutsättningen för en fungerande regleringsmekanism att kapseln eller tabletten hålls hel. I de fall då det är önskvärt att läkemedlet har en långtidsverkan kan man med depottabletter komma till ett glesare doseringsintervall och bättre komplians.

Problem med sväljning kan bero på flera olika saker och förekommer rätt allmänt hos äldre. Krossandet av tabletter eller öppnandet av kapslar är vanligt, och enligt en uppskattning sker det åtminstone en gång i veckan i över 80 % av vårdhemmen (1). Krossandet av tabletterna medför ökad risk för förlust av läkemedel, orenhet och allergisk reaktion vid läkemedelskontaminering. Särskilt bör

man uppmärksamma att krossandet av depottabletter och andra liknande preparat som reglerar sin frigörelse kan leda till skadeverknings och överdos som härrör sig till snabb frigörelse av läkemedlet (2).

Ifall patienten har svårigheter att svälja bör man ta reda på ifall det är fråga om en vanlig- eller depottablett. I första hand borde man ersätta preparatet med ett passligare (oral lösning eller vanlig tablett som man kan krossa) i samförstånd med läkaren som ordinerat läkemedlet. Mer information om krossandet av preparat kan fås från innehavaren av försäljningstillståndet och sjukhusapoteket ifall det finns till förfogande (1, 2).

Litteratur

1. Stubbs J, Haw C, Dickens G. Dose form modification – a common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(3):616–27.
2. Morris H. Administering drugs to patients with swallowing difficulties. *Nurs Times* 2005;101(39):28–30.

Översättning Erik Vahtola

Heli Halava
ST-läkare
ÅUCS, Kliniken för hudsjukdomar
Allergienheten

Kaija Lammintausta
Specialistläkare i dermatologi och allergologi
ÅUCS, Kliniken för hudsjukdomar
Allergienheten

Mitt eget biverkningsfall

Upprepad anafylaxi i samband med luftvägsinfektioner

Vår patient

En 50-årig, frisk man kom till universitetssjukhusets klinik för hudsjukdomar med remiss från hälsocentralläkaren, för att utreda en anafylaktisk reaktion som uppträtt två gånger. Patienten använde ingen regelbunden läkemedelsbehandling. Sporadiskt använde han aspirin eller ibuprofen mot värk och förkylningssymtom. Vad patienten själv visste var han inte allergisk mot någonting, även om han sade sig få stora svullnader av myggbett. I skolåldern hade patienten på handflatan haft eksem som ansågs vara atopiskt. Det behandlades med kortikosteroidsalvor och i vuxen ålder hade mannen inte längre eksem. I tjugo års ålder hade mannen utvecklat tyreotoxikos som hade behandlats genom operation och med en kortare läkemedelsterapi och därmed blivit symtomfri.

På julen 2000 drabbades patienten av en luftvägsinfektion som behandlades med en cefalexinkur som läkaren skrev ut. Patienten tog också aspirin och halstabletter han hade köpt på apoteket. Då antibiotikakuren hade pågått i ett par dagar drabbades patienten inom en knapp timme efter att han tagit läkemedlet av kraftig andnöd samt svullnad i tungan, svalget och ansiktet. Patienten lyckades ta sig till akutvård och situationen löstes med adrenalin. Några särskilda begränsningar av läkemedelsterapi ansågs inte vara befogade efter anfallet, och senare användes cefalexin utan några problem.

I samband med en luftvägsinfektion på våren 2007 drabbades emellertid patienten på nytt av svullnad i ansiktet

och svalget, kombinerade med generaliserad urticaria. Innan denna reaktion bröt ut hade patienten behandlat sig själv symtomatiskt med ibuprofen och halstabletter. Läkaren som gav akutvård sände senare patienten på allergiutredning.

För att utreda anafylaxin utfördes pricktest. Histaminreaktionens genomsnittliga diameter var 5 mm. Vid omfattande hudtestserier konstaterades den enda väsentliga positiva reaktionen för klorhexidin (0,5 % i vatten). Då patienten kom till testet hade han också med sig halstabletter som han hade köpt receptfritt. Då de krossades och som sådana testades med pricktest gav de upphov till en större reaktion än histamin (8 mm), vilket också klorhexidin gjorde (9 mm). Halstabletten innehöll också bensokain som inte gav upphov till hudreaktioner. Patienten hade använt den aktuella halstabletten två gånger, en gång år 2000 och en andra gång år 2007. Enligt patientens minnesbilder hade de läkemedelsalvor han i barndomen hade använt mot eksem på handflatan och som möjligen hade innehållit klorhexidin inte gett upphov till hudreaktioner, medan vissa läkemedelsalvor med kortikosteroid och klorhexidin som han under de senaste åren använt som behandling av eksem på underbenen hade gett upphov till kraftigare rodnad snarare än att bota eksem.

Klorhexidin förorsakar oftare kontaktallergi än atopisk allergi. IgE-medierad allergi mot klorhexidin är känd för att kunna förorsaka också svåra generalise-

rade reaktioner då man exempelvis i samband med ingrepp använder antiseptika som innehåller klorhexidin (1). Å andra sidan har patienter som i hudtest utvecklar lindriga reaktioner ofta reagerat med bara lindrig rodnad vid lokal användning (2). I egenskap av antimikrobikum kan klorhexidin förekomma i kosmetika och läkemedelsalvor, i kirurgiska tvålar, tandkrämer, munvatten, rengöringsmedel för händer och sår. Att klorhexidin förekommer i ett peroralt preparat som absorberas i kroppen var en överraskning också för läkaren. Utom i de halstabletter som patienten hade använt ingår klorhexidin enligt Läkemedelsverkets utredning inte i några andra motsvarande receptfria preparat på marknaden i Finland. Förutom i salvor för lokal behandling som används allmänt och säljs receptfritt förekommer klorhexidin också i små kvantiteter i vissa nässprayer, i en vaginalsalva, ett oralt gel och en oral lösning samt en produkt för neutralisering av magsyran.

Då man undersöker patienter som har utvecklat plötslig urticaria, angioödem eller en svår reaktion av anafylaktisk typ lönar det sig att grundligt utreda vilka produkter patienten har använt innan, och också deras sammansättning. En välkänd allergen som anses rätt vanlig kan ibland dyka upp i överraskande produkter.

Litteratur se sida 23

Marja-Leena Nurminen
Överläkare
Läkemedelsverket

Preventivprogrammet i anknytning till isotretinoinanvändning och om behovet av tillförlitlig prevention

Läkemedelsverket påminner om att man under en behandling med isotretinoin måste använda minst ett, helst två preventivmedel som kompletterar varandra. Orsaken till detta är att isotretinoin kan förorsaka missbildningar hos foster.

För isotretinoinpreparat som används för behandling av akne fastlogs 1.3.2005 villkor som gäller användningen av läkemedlet då patienten är en kvinna i fertil ålder. Syftet med begränsningarna är att minska antalet missbildningar och missfall läkemedlet ger upphov till.

Läkemedelsverket har fått kännedom om att graviditeter fortfarande förekommer under pågående isotretinoinbehandling, trots de stränga restriktionerna. Till den databas som Teratologiska informationstjänsten vid HNS upprätthåller har det under perioden 1.3.2005–31.8.2008 rapporterats 15 fall där 16–39-åriga kvinnor under sin graviditet har exponerats för isotretinoin. Enligt FPA:s statistik har cirka 9700 kvinnor under samma period beviljats ersättning för isotretinoin. Då man ställer Teratologiska informationstjänstens siffror i relation till FPA:s statistik kan man sluta sig till att 1,5 av tusen (1,5 %) 16–39-åriga kvinnor blev gravida under pågående isotretinoinbehandling efter att de strängare restriktionerna för ordinerings av isotretinoin hade trätt i kraft. Troligtvis har

det förekommit ännu fler graviditeter under pågående isotretinoinbehandling, eftersom endast en del av dessa graviditeter torde ha kommit till Teratologiska informationstjänstens kännedom.

Tillförlitliga preventivmetoder under en isotretinoinbehandling är hormonella kombinationspreparat eller spiraler som ska kombineras med kondom eller någon annan barriärmetod. Preventionen skall påbörjas en månad innan behandlingen inleds och den ska fortsätta **minst** en månad efter att behandlingen har avslutats, även om patienten inte har menstruation. Ett graviditetstest skall utföras innan behandlingen inleds, under behandlingens gång och 5 veckor efter att behandlingen har avslutats.

Utöver detta gäller följande villkor för ordination av isotretinoinpreparat:

I Finland har följande preparat som innehåller isotretinoin fått försäljningstillstånd: *Roaccutan, Isotretinoin Actavis, Isotretinoin Alternova, Isotretinoin Orifarm, Isotretinoin Ratiopharm och Isotretinoin Sandoz.*

Som indikation godkänns svår akne som inte har reagerat på tidigare ändamålsenlig, systemisk antibiotikabehandling och lokal behandling, såsom nodulär akne, *acne conglobata* eller akne som är förknippad med risk för permanent ärrbildning.

- * Läkemedelspreparaten får endast expedieras enligt recept av en specialistläkare i dermatologi.
- * Till kvinnor som kan bli gravida får läkemedlet endast ordinerats och expedieras på recept som räcker för en högst 30 dagar lång handling. Fortsatt behandling kräver ett nytt recept.
- * Recept som skrivits ut för kvinnor i fertil ålder är i kraft i sju (7) dagar från att de har skrivits ut.
- * Innehavarna av försäljningstillstånd är skyldiga att bifoga preventionsprogrammet till läkemedlets produktresumé.

Tita-Maria Muhonen
Veterinär
Läkemedelsverket

Liisa Kaartinen
Direktör
Evira, forskningsenheten för djursjukdomsvirologi

Läkemedel för djur

Varför får inte alla veterinärmedicinska vaccin användas i Finland?

Finland är officiellt sjukdomsfritt i fråga om bl.a. Aujeszky's sjukdom hos svin, smittsam rinotrakeit hos nöt (IBR/IPV) och rinotrakeit hos fjäderfä (ART/TRT/SHS). I fråga om Newcastle-sjuka är Finland befriat från vaccinationsplikt mot sjukdomen. Vidare har flera sjukdomar bekämpats nationellt i Finland. Finland är exempelvis fritt från PRRS hos svin (porcine reproductive and respiratory syndrome) och nästan fritt från smittsam virusdiarré hos nöt (BVD). De sist nämnda sjukdomarna är allmänna inom EU och bekämpas inte på gemenskapsnivå. Det är viktigt för Finland att landet hålls fritt också från dessa sjukdomar eftersom de orsakar stora ekonomiska förluster och övervakningen av sjukdomarna ger upphov till extra arbete och kostnader. Som en del av sjukdomsbekämpningen övervakar Läkemedelsverket och Evira kvaliteten och säkerheten hos veterinärmedicinska vaccin. Det är viktigt att veterinärerna är medvetna om vilka risker användningen av produktionsdjursvaccin med specialtillstånd är förknippad med. Det finns ett uppenbart behov av utbildning.

Det finns många orsaker till den goda situationen vad beträffar djursjukdomar i Finland. Smittsamma sjukdomar har redan rätt länge bekämpats systematiskt i Finland. I många fall härstammar sjukdomsfriheten från en tid då gårdarna var små och djuren inte flyttades runt särskilt mycket. Sjukdomsfriheten är en betydande fördel för den finländska husdjursproduktionen, men i och med att gårdarna växer och djurens rörlighet ökar har det i Finland dykt upp "nya" sjukdomar såsom PMWS förknippad med circovirus och proliferativ enteropati förorsakad av *Lawsonia intracellularis*. För att kontrollera dessa sjukdomar behövs nya vaccin. Förebyggande vaccination är en attraktiv tanke ur ett antibiotikapolitiskt och ekonomiskt perspektiv, men användningen av vaccin kan vara förknippad med risker som omsorgsfullt måste utvärderas innan vaccinen tas i

bruk – särskilt då vaccinen inte har försäljningstillstånd. I fråga om levande vaccin finns det en risk för att vaccinet innehåller organismer som inte hör hemma där. Även själva vaccinviruset kan börja sprida sig och till och med förorsaka sjukdom. Därför är det viktigt att reda ut hur man i kvalitetskraven för preparaten har beaktat friheten från sjukdomsalstrare relevanta då det gäller Finland.

Levande vaccin och främmande organismer

I litteraturen finns talrika exempel på vaccin som har förorsakat sjukdom hos människa och djur på grund av att vaccinen har kontaminerats av virus (1–4). Dessa så kallade vaccinkontaminationer har minskat väsentligt de senaste åren eftersom kvalitetskraven för läkemedelspreparat har skärpts, kraven för god

produktionssed för läkemedel (GMP) har framhävts och tillverkarna har utvecklat sin kvalitetskontroll. Trots detta måste kontamination anses vara ett av de största kvalitetsproblemen hos veterinärmedicinska vaccin eftersom vaccinviruset odlas i cellodling och vilket som helst annat virus som växer i dessa celler kan föröka sig under odlingen. I levande vaccin är också kontaminerande virus levande. I inaktiverat vaccin är också kontaminerande virus i regel inaktiverade.

Evira undersöker sampel av veterinärmedicinska vaccin också med tanke på organismer som inte hör hemma i vaccinen. Under perioden 1998–2004 hittade man med PCR-metoden pestivirus genom i 6 partier av 43 undersökta (14 %) och i ett parti påvisades levande BVD-virus (5). I detta fall hittades det levande viruset lyckligtvis inte i vaccinet avsett för svin eller nöt. BVD-

viruset är ett pestivirus och BVD-viruskontamination i svinvaccin kunde hos svin ge upphov till att det bildas antikroppar mot pestivirus. Om dess antikroppar upptäckts vid uppföljningsundersökningar för att konstatera frihet från svinpest väcker de misstankar om svinpest vilket skulle ge upphov till omfattande myndighetsåtgärder, eftersom svinpest är en sjukdom som bekämpas inom EU. Vaccinpartier som har varit PCR-positiva för pestivirus har hittats också efter 2005.

Vaccinivirus kan försäkra sjukdom

I Danmark spreds år 1992 PRRS av europeisk typ. År 1996 beslutade man ta i bruk ett levande vaccin med en PRRS-vaccinivirusstam av amerikansk typ. Det nya vacciniviruset gav upphov till sjukdomsutbrott i Danmark (6). I de undersökningar som föregår beviljandet av försäljningstillstånd för veterinärmedicinska vaccin försöker man så noggrant som möjligt utreda risken för att vaccinivirus ska spridas, så att man också får reda på längs vilka rutter vacciniviruset elimineras (exempelvis i avföringen, saliven) och hur länge eliminationen räcker. Då ansökan om försäljningstillstånd behandlas utvärderar myndigheterna de utförda undersökningarna och ingriper i noterade problem. I detta skede är det också möjligt att lyfta fram nationella synpunkter kring sjukdomsfrihet. Det är problematiskt att tillverkarna av veterinärmedicinska vaccin enligt EU:s riktlinjer inte är skyldiga att separat undersöka vaccinpartier för sådana kontaminationer som är av betydelse bara för de få medlemsländer som på det nationella planet är fria från vissa sjukdomar (7).

Därmed kan Finland inte separat och med hänvisning till sjukdomssituationen i landet kräva att tillverkarna testar färdigt vaccin för exempelvis BVDV.

Specialtillstånd för special-situationer – eller så inte?

Finland är ett litet marknadsområde. Här finns inte vaccin med försäljningstillstånd för tillnärmelsevis alla sjukdomar. Veterinärerna har möjlighet att genom partihandeln eller apoteket hos Läkemedelsverket ansöka om specialtillstånd för läkemedelspreparat som det finns ett särskilt terapeutiskt behov för. Den veterinär som ger ett läkemedelspreparat med specialtillstånd till en patient ansvarar alltid för preparatets kvalitet, effekt och säkerhet. Ett undantag från detta utgör sådana veterinärmedicinska vaccin som anses förknippade med särskilt stora risker, såsom vaccin som används för produktionsdjur. För dessa vaccin bedömer Läkemedelsverket förhållandet mellan

nytta och risk: för att specialtillstånd ska kunna beviljas måste den förväntade nyttan av att använda preparatet vara betydande jämfört med de eventuella negativa effekterna det kan ge upphov till. Vaccinationen får inte äventyra friheten från djursjukdomar eller försvåra uppföljningen av sjukdomar som ska bekämpas. Till skillnad från förfarandet för försäljningstillstånd har Läkemedelsverket däremot ingen möjlighet att påverka kvaliteten hos ett preparat med specialtillstånd. Om Läkemedelsverket i sin granskning kommer fram till att ett preparats virussäkerhet inte är godtagbar kan Läkemedelsverket därmed inte skjuta över ansvaret för att friheten från djursjukdomar går förlorad på den enskilda veterinären.

Utmaningar inför framtiden

Behovet av veterinärmedicinska vaccin mot nya sjukdomar har ökat väsentligt under de senaste två åren. Behovet kommer säkert att fortsätta öka i och med förändringarna i produktionsstrukturen och då trycket på att ta dessa nya preparat i bruk ökar. Läkemedelstillsynsmyndighetens uppgift är att genom säkerhets- och kvalitetsövervakning av de veterinärmedicinska vaccinen värna om sjukdomsfriheten. Kvalitetskontroll och testning av specifika vaccinpartier utgör en del av myndighetens verksamhet för att garantera säkerheten hos veterinärmedicinska vaccin. De nordiska länderna har gemensamma intressen i fråga om den nationella sjukdomsfriheten och därför vore det viktigt att skapa ramar för ett myndighetssamarbete på detta område.



Litteratur se sida 36